ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Jedna fiolka o pojemności 3 ml zawiera 30 mg teklistamabu (*Teclistamabum*) (10 mg/ml).

TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Jedna fiolka o pojemności 1,7 ml zawiera 153 mg teklistamabu (*Teclistamabum*) (90 mg/ml).

Teklistamab jest humanizowaną immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA) i receptorom CD3, wytwarzanym w linii komórkowej ssaków (jajnik chomika chińskiego [CHO]) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda fiolka 3 ml zawiera 1,2 mg (0,4 mg/ml) polisorbatu 20.
Każda fiolka 1,7 ml zawiera 0,68 mg (0,4 mg/ml) polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolarności około 296 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml) i około 357 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 90 mg/ml).

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt TECVAYLI jest wskazany
- w skojarzeniu z daratumumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

- do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem TECVAYLI powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej).

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem (patrz tabela 4 i punkt 4.4).

Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabelach 1 i 2, aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej w celu obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki leku TECVAYLI (patrz punkt 4.4).

Nieprzestrzeganie zalecanych dawek lub schematu dawkowania przy rozpoczęciu terapii lub wznowieniu terapii po opóźnieniach w dawkowaniu może skutkować zwiększoną częstością występowania i nasileniem działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania, w szczególności występowaniem zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4).

Zalecany schemat dawkowania w terapii skojarzonej z daratumumabem

Schemat dawkowania produktu TECVAYLI przedstawiony w tabeli 1 dotyczy terapii skojarzonej z daratumumabem.

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu TECVAYLI w terapii skojarzonej z daratumumabem

Schemat dawkowania[a]	**Tydzień/Dzień**	**Dawka[b]**	
	Dzień 1.	Podawanie tylko daratumumabu	
Schemat stopniowego zwiększania dawki[c]	Dzień 2.[d]	Dawka startowa 1.	0,06 mg/kg
	Dzień 4.[e]	Dawka startowa 2.	0,3 mg/kg
	Dzień 8.[f]	Pierwsza dawka terapeutyczna	1,5 mg/kg
Cotygodniowy schemat dawkowania[c]	Tygodnie 3. do 8.[g]	Kolejne dawki terapeutyczne	1,5 mg/kg
Schemat dawkowania co dwa tygodnie[c]	Tygodnie 9. do 24.[h]	Kolejne dawki terapeutyczne	3 mg/kg
Schemat dawkowania co cztery tygodnie[c]	Od tygodnia 25.[h]	Kolejne dawki terapeutyczne	3 mg/kg

[a] Pierwszą dawkę produktu TECVAYLI należy podać co najmniej 3 godziny po podaniu daratumumabu, a kolejne dawki produktu TECVAYLI należy podawać co najmniej 15 minut po podaniu daratumumabu.

[b] Dawka jest ustalana na podstawie rzeczywistej masy ciała i należy ją podawać podskórnie.

[c] Zalecenia dotyczące wznowienia podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniach w dawkowaniu znajdują się w tabeli 3.

[d] Dawkę startową 1. należy podać co najmniej 20 godzin po podaniu daratumumabu.

[e] Dawkę startową 2. można podać w okresie od 2 do 7 dni po dawce startowej 1.,

[f] Pierwszą dawkę terapeutyczną można podać w okresie od 2 do 7 dni po dawce startowej 2. Jest to pierwsza pełna dawka terapeutyczna (1,5 mg/kg).

[g] Należy zachować co najmniej 5-dniową przerwę między dawkami terapeutycznymi 1,5 mg/kg.

[h] Należy zachować co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami terapeutycznymi 3 mg/kg.

Wskazówki dotyczące dawkowania i stosowania daratumumabu znajdują się w punkcie 5.1; w przypadku stosowania daratumumabu w monoterapii należy zapoznać się z Charakterystyką

Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych z tym wyjątkiem, że nie należy podawać deksametazonu (lub jego odpowiednika) jako premedykacji po zastosowaniu schematu zwiększania dawki TECVAYLI.

Zalecany schemat dawkowania w monoterapii

Zalecany schemat dawkowania produktu TECVAYLI w monoterapii przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu TECVAYLI w monoterapii

Schemat dawkowania	**Tydzień/Dzień**	**Dawka[a]**	
Schemat stopniowego zwiększania dawki[b]	Dzień 1.	Dawka startowa 1.	0,06 mg/kg
	Dzień 3.[c]	Dawka startowa 2.	0,3 mg/kg
	Dzień 5.[d]	Pierwsza dawka terapeutyczna	1,5 mg/kg
Cotygodniowy schemat dawkowania[b]	Tygodnie 2. do 8.[e]	Kolejne dawki terapeutyczne	1,5 mg/kg
Schemat dawkowania Q2W (co 2 tygodnie)[b]	Tygodnie 9. do 24.[f]	Kolejne dawki terapeutyczne	3 mg/kg
Pacjenci, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, powinni przed 25. tygodniem przejść na dawkę terapeutyczną podawaną co cztery tygodnie.			
Schemat dawkowania Q4W (co 4 tygodnie)[b]	Od tygodnia 25.[f]	Kolejne dawki terapeutyczne	3 mg/kg

[a] Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.

[b] Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podawania dawek - patrz tabela 3.

[c] Dawka startowa 2 może być podana od 2 do 7 dni po podaniu dawki startowej 1.

[d] Pierwsza dawka terapeutyczna może być podana od 2 do 7 dni po podaniu dawki startowej 2. To jest pierwsza pełna dawka terapeutyczna (1,5 mg/kg).

[e] Należy zachować co najmniej 5 dni odstępu pomiędzy dawkami terapeutycznymi 1,5 mg/kg.

[f] Należy zachować co najmniej 12 dni odstępu pomiędzy dawkami terapeutycznymi 3 mg/kg.

W tabelach 12, 13, 14 i 15 określono dawkowanie w oparciu o wcześniej ustalone zakresy wagowe (patrz punkt 6.6).

Czas trwania leczenia

Pacjenci powinni być leczeni produktem TECVAYLI do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkty 4.4 i 4.8), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz tabele 1 i 2) należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg do 20 mg lub odpowiednik)
- Leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 25 do 50 mg lub odpowiednik)
- Leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

Podanie produktów leczniczych stosowanych w premedykacji może być również wymagane przed podaniem kolejnych dawek produktu TECVAYLI u następujących pacjentów:

- Pacjenci, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 3), lub

- Pacjenci, u których wystąpił CRS po podaniu poprzedniej dawki (tabela 4).

Profilaktyka
Zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń przedstawiono w punkcie 4.4.

Ponowne rozpoczęcie podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu TECVAYLI, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 i wznowić podawanie produktu TECVAYLI zgodnie ze schematem dawkowania (patrz tabele 1 i 2). Produkty lecznicze stosowane przed leczeniem należy podawać zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie „Produkty lecznicze stosowane w premedykacji" .

Tabela 3: Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania terapii produktem TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas opóźnienia od ostatniej podanej dawki	Działanie
Dawka startowa 1	Więcej niż 1 tydzień (>7 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg)[a].
Dawka startowa 2	Więcej niż 1 tydzień do 4 tygodni (8 dni do ≤28 dni)	Powtórzyć dawkę startową 2 (0,3 mg/kg)[a] i kontynuować schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI.
	Więcej niż 4 tygodnie (>28 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg)[a].
Wszelkie dawki terapeutyczne	Więcej niż 1 tydzień do 9 tygodni (8 dni do ≤63 dni)	Należy kontynuować podawanie produktu TECVAYLI zgodnie z ostatnią dawką terapeutyczną i schematem dawkowania
	Więcej niż 9 tygodni do 16 tygodni (64 dni do ≤112 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 2 (0,3 mg/kg)[a].
	Więcej niż 16 tygodni (>112 dni)	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg)[a].

[a] Przed podaniem dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.

Modyfikacje dawki

Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpoczynać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabelach 1 i 2.

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu TECVAYLI podczas schematu stopniowego zwiększania dawki oraz przy podawaniu pierwszej dawki terapeutycznej wynoszącej 1,5 mg/kg. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas kolejnych dawek terapeutycznych opisano w punkcie 4.4.

Informacje na temat modyfikacji dawki daratumumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych.

Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 3.

Zalecane postępowanie po wystąpieniu działań niepożądanych po podaniu produktu TECVAYLI wymieniono w tabeli 4.

Tabela 4: Zalecane działania podejmowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po podaniu produktu TECVAYLI

Działania niepożądane	Stopień	Działania
Zespół uwalniania cytokin[a] (patrz punkt 4.4)	Stopień 1. • Temperatura ≥38°C[b]	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. • Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 5.

	Stopień 2.
	• Temperatura ≥38°C[b] z:
	  • Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania leków wazopresyjnych, lub
	  • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie[c] lub przedmuchu
	
	Stopień 3. (czas trwania: mniej niż 48 godzin)
	• Temperatura ≥38°C[b] z:
	  • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub
	  • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie[c], maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego.
		• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych.
		• Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 5.
		• Przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.
		• Należy monitorować pacjenta codziennie przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas codziennego monitorowania pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej.

	Stopień 3. (nawracające lub czas trwania: ponad 48 godzin)
	• Temperatura ≥38°C[b] z:
	  • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub
	  • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie[c], maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego.
	
	Stopień 4.
	• Temperatura ≥38°C[b] z:
	  • Niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub
	  • Zapotrzebowaniem na podawanie tlenu z dodatnim ciśnieniem (np. ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [BiPAP], intubacji i wentylacji mechanicznej).
		• Trwale przerwać leczenie produktem TECVAYLI.
		• Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin - patrz tabela 5.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS)[d] (patrz punkt 4.4)	Stopień 1.	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. • Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 6.
	Stopień 2. Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych. • Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 6. • Należy monitorować pacjenta codziennie przez 48 godzin po podaniu kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas codziennego monitorowania pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej.
	Stopień 3. (nawrót) Stopień 4.	• Trwale odstawić leczenie produktem TECVAYLI. • Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, patrz tabela 6.

Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Wszystkie stopnie	• Nie należy podawać produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki u pacjentów z aktywnym zakażeniem. Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI można kontynuować po ustąpieniu czynnego zakażenia.
	Stopień 3. Stopień 4.	• Wstrzymać podawanie kolejnych dawek terapeutycznych produktu TECVAYLI (tj. dawek podawanych po schemacie stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI) do czasu ustąpienia wszelkich objawów czynnego zakażenia.
Toksyczność hematologiczna (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofili mniejsza niż $0,5 \times 10^9$/l	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili będzie wynosiła $0,5 \times 10^9$/l lub więcej.
	Gorączka neutropeniczna	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy bezwzględna liczba neutrofili wynosi $1,0 \times 10^9$ /l lub jest większa i gdy ustąpi gorączka.
	Stężenie hemoglobiny mniejsze niż 8 g/dl	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu osiągnięcia stężenia hemoglobiny do 8 g/dl lub większego.
	Monoterapia: Liczba płytek krwi mniejsza niż 25 000/µl Liczba płytek krwi między 25 000/µl a 50 000/µL z krwawieniem Terapia skojarzona: liczba płytek krwi poniżej 50 000/µl	Monoterapia • Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu, gdy liczba płytek krwi będzie wynosiła 25 000/µl lub więcej i nie będzie oznak krwawienia. Terapia skojarzona • Należy wstrzymać stosowanie produktu TECVAYLI do momentu, gdy liczba płytek krwi wyniesie co najmniej 50 000/µl i nie będą występowały objawy krwawienia.
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)[e]	Stopień 3. Stopień 4.	• Wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego do stopnia 2. lub niższego.

[a] Na podstawie klasyfikacji American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) dla CRS (Lee i wsp. 2019).

[b] Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).

[c] Kaniula nosowa o małym przepływie - ≤6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie - >6 l/min.

[d] W oparciu o klasyfikację ASTCT dla ICANS.

[e] Na podstawie National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 4.03.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TECVAYLI u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt TECVAYLI jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące użytkowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, ból głowy i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TECVAYLI należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

Poniższych pacjentów należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin ich monitorować:

- Pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI (pod kątem CRS).
- Pacjentów, którzy otrzymali produkt TECVAYLI po wystąpieniu CRS stopnia 2 lub wyższego.

Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli 5 poniżej. Stosowanie szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy oceniać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia.

Jeśli podejrzewa się CRS, należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4). CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 5. W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, ale nie wyłącznie, leki przeciwgorączkowe, dożylne podawanie płynów, wazopresory, suplementacja tlenu itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Tabela 5: Zalecenia dotyczące postępowania w zespole uwalniania cytokin z zastosowaniem tocilizumabu i kortykosteroidów

Stopień[e]	Występujące objawy	Tocilizumab[a]	Kortykosteroidy[b]
Stopień 1.	Temperatura ≥38°C[c]	Można wziąć pod uwagę	Można wziąć pod uwagę
Stopień 2.	Temperatura ≥38°C[c] z: • Niedociśnieniem tętniczym reagującym na płyny i niewymagającym stosowania wazopresorów, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o małym przepływie[d] lub przedmuchu	Podać tocilizumab[b] 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg). W razie potrzeby należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeżeli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu. Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	Jeśli w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia stosowania tocilizumabu nie nastąpi poprawa, należy podać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Należy kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie będzie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszać dawkę w ciągu 3 dni.

Stopień 3.	Temperatura ≥38°C[c] z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym zastosowania jednego wazopresora z wazopresyną lub bez wazopresyny, lub • Zapotrzebowaniem na tlen z kaniuli nosowej o dużym przepływie[d], maski twarzowej, maski bezoddechowej lub maski Venturiego.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg). W razie potrzeby należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeżeli pacjent nie reaguje na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu. Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	Jeśli nie ma poprawy, należy podać metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg dożylnie dwa razy na dobę lub deksametazon w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Należy kontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie będzie stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszać dawkę w ciągu 3 dni.
Stopień 4.	Temperatura ≥38°C[c] z: • Niedociśnieniem tętniczym wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyjątkiem wazopresyny), lub • Zapotrzebowaniem na tlen przy dodatnim ciśnieniu (np. ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP], dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP], intubacja i wentylacja mechaniczna)	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg). W razie braku reakcji pacjenta na płyny podawane dożylnie lub zwiększenie suplementacji tlenu należy powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, w zależności od potrzeb. Ograniczenie do maksymalnie 3 dawek w ciągu 24 godzin; łącznie maksymalnie 4 dawki.	Jak wyżej lub podawać metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dożylnie przez 3 dni, według uznania lekarza. Jeśli nie nastąpi poprawa lub jeśli stan pacjenta się pogorszy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków immunosupresyjnych[b].

[a] Szczegółowe informacje znajdują się w drukach informacyjnych tocilizumabu.

[b] Leczenie CRS niereagującego na leczenie zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi.

[c] Przypisane do CRS. Gorączka nie zawsze musi występować jednocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub kortykosteroidy).

[d] Kaniula nosowa o małym przepływie to ≤6 l/min, a kaniula nosowa o dużym przepływie to >6 l/min.

[e] W oparciu o klasyfikację ASTCT dla CRS (Lee i wsp. 2019).

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

Leczenie produktem TECVAYLI skutkowało ciężkim, zagrażającym życiu lub zakończonym zgonem zespołem neurotoksyczności, związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS podczas leczenia i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeni w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego, lub wystąpi pierwszy raz ICANS stopnia 3. po poprzedniej dawce produktu TECVAYLI, należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin.

W przypadku wystąpienia ICANS należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich maszyn podczas schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI i przez 48 godzin po zakończeniu schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych (patrz punkt 4.7).

Postępowanie w przypadku ICANS

Przy pierwszych objawach ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów ICANS należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. Ogólne postępowanie w przypadku ICANS z lub bez współistniejącego CRS podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6: Wytyczne dotyczące postępowania w zespole neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Stopień	Występujące objawy[a]	Jednocześnie CRS	Brak jednoczesnego CRS
Stopień 1.	Wynik ICE 7-9[b] lub obniżony poziom świadomości[c]: budzi się spontanicznie.	Postępowanie w CRS według tabeli 5. Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.	Monitorować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.
		W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu).	
Stopień 2.	Wynik ICE 3-6[b] lub obniżony poziom świadomości[c]: budzi się w reakcji na głos.	W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 5. Jeśli po rozpoczęciu leczenia tocilizumabem nie nastąpi poprawa, należy podawać deksametazon[d] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeśli wcześniej nie stosowano innych kortykosteroidów. Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.	Podawać deksametazon[d] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.
		W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę u innych specjalistów.	

<table>
<tr><td rowspan="2">Stopień 3.</td><td rowspan="2">Wynik ICE 0-2[b]

lub obniżony poziom świadomości[c]: budzi się tylko na bodziec dotykowy, lub

napad drgawkowy[c]:
• drgawki, ogniskowe lub uogólnione, które szybko ustępują, lub
• napady niekonwulsyjne w zapisie elektroencefalogramu (EEG), które ustępują po interwencji, lub

podwyższone ciśnienie śródczaszkowe: ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniach neuroobrazowych[c].</td><td>W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 5.
Dodatkowo należy podawać deksametazon[d] w dawce 10 mg dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin. Należy kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td><td>Podawać deksametazon[d] w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin.

Należy kontynuować stosowanie deksametazonu aż do ustąpienia objawów do stopnia 1. lub mniejszego, a następnie zmniejszyć dawkę.</td></tr>
<tr><td colspan="2">W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę u innych specjalistów.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stopień 4.</td><td rowspan="2">Wynik ICE 0[b]

Lub obniżony poziom świadomości:
• pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub
• stupor lub śpiączka, lub

napad drgawkowy[c], także:
• zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (>5 minut), lub
• powtarzające się napady drgawkowe kliniczne lub elektryczne, bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub

objawy motoryczne[c]:
• głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczy lub niedowład obu nóg, lub

podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu[c], z takimi objawami jak:
• rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub
• postawa decerebralna lub dekortykalna, lub
• porażenie nerwu czaszkowego VI lub
• obrzęk brodawkowaty lub
• triada Cushinga.</td><td>W leczeniu CRS należy podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 5.

Jak wyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu i kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.</td><td>Jak wyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 3 dni; w razie poprawy, należy postępować jak wyżej.</td></tr>
<tr><td colspan="2">W profilaktyce napadów drgawkowych należy rozważyć zastosowanie niepowodujących sedacji, leków przeciwdrgawkowych (np. lewetyracetamu). W razie potrzeby należy rozważyć konsultację neurologiczną i dalszą ocenę przez innych specjalistów. W przypadku wystąpienia podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego/obrzęku mózgu należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi postępowania w danej instytucji.</td></tr>
</table>

[a] O sposobie postępowania decyduje najpoważniejsze zdarzenie, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

[b] Jeśli pacjent jest przytomny i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: **Orientację** (orientacja co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); **Nazywanie** (nazwanie 3 przedmiotów, np. wskazanie zegara, długopisu, przycisku = 3 punkty); **Wykonywanie poleceń** (np. „pokaż mi 2 palce" lub „zamknij oczy i wystaw język" = 1 punkt); **Pisanie** (umiejętność napisania standardowego zdania = 1 punkt); oraz **Uwagę** (liczenie wstecz od 100 przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4. ICANS) = 0 punktów.

[c] Nie wynika z żadnej innej przyczyny.

[d] Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8). Nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem TECVAYLI i odpowiednio leczeni. Środki zapobiegające zakażeniom (w tym szczepienia) oraz produkty przeciwdrobnoustrojowe (np. zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez Pneumocystis jirovecii), w tym profilaktyka antybiotykowa lub przeciwwirusowa (np. zapobieganie reaktywacji półpaśca) powinny być zastosowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Częstość występowania zakażeń jest wyższa w pierwszych miesiącach leczenia produktem TECVAYLI, a następnie maleje z czasem.

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem. W przypadku kolejnych dawek należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI, jak wskazano w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano również występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML), która może prowadzić do zgonu. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się nowych lub zmiany istniejących wcześniej przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI i rozpocząć odpowiednie badania diagnostyczne. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem TECVAYLI należy przerwać.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym skierowanym przeciwko komórkom B może dojść do reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach może to prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV powinni być monitorowani pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu TECVAYLI i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI.

U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas stosowania produktu TECVAYLI, należy wstrzymać leczenie produktem TECVAYLI zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4 i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2).

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy monitorować stężenie immunoglobulin.

W celu utrzymania stężenia IgG w surowicy ≥400 mg/dl należy stosować dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami.
Należy stosować środki zapobiegające zakażeniom oraz produkty przeciwdrobnoustrojowe, w tym profilaktykę antybiotykową lub przeciwwirusową, zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu TECVAYLI.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Neutropenia

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TECVAYLI, zgłaszano neutropenię i gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi.

Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia.

Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Zaostrzenie objawów nowotworowych

U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI zgłaszano zaostrzenie objawów nowotworowych (patrz punkt 4.8). Objawy obejmowały miejscowy ból oraz objawy ucisku nerwów i kręgosłupa z powodu przejściowego powiększenia guza. Zaostrzenie objawów nowotworowych nie oznacza niepowodzenia leczenia ani postępu nowotworu. U pacjentów leczonych produktem TECVAYLI zaleca się monitorowanie zaostrzeń objawów nowotworowych, ocenę i postępowanie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Substancje pomocnicze

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat
Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdym ml, co odpowiada 1,2 mg dla fiolki 3 ml oraz 0,68 mg dla fiolki 1,7 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu TECVAYLI.

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem leczenia produktem TECVAYLI może powodować supresję enzymów CYP450. Przewiduje się, że największe ryzyko interakcji występuje od rozpoczęcia schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI do 7 dni po pierwszej dawce terapeutycznej lub podczas zdarzenia CRS. W tym okresie należy monitorować toksyczność lub stężenia produktów leczniczych (np. cyklosporyny) u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie

substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy sprawdzić czy kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez pięć miesięcy po ostatniej dawce produktu TECVAYLI. W badaniach klinicznych mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez trzy miesiące po ostatniej dawce teklistamabu.

Ciąża

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania teklistamabu u kobiet w ciąży ani danych z badań na zwierzętach pozwalających ocenić ryzyko stosowania teklistamabu w ciąży. Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Dlatego teklistamab, humanizowane przeciwciało oparte na IgG4, może być potencjalnie przenoszony od matki do rozwijającego się płodu. Produkt TECVAYLI nie jest zalecany u kobiet w ciąży. TECVAYLI jest związany z hipogammaglobulinemią, dlatego należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych produktem TECVAYLI.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy teklistamab przenika do mleka ludzkiego lub zwierzęcego, czy wpływa na niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy doradzić pacjentkom, aby nie karmiły piersią podczas leczenia produktem TECVAYLI i przez co najmniej pięć miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu teklistamabu na płodność. Wpływ teklistamabu na płodność samców i samic nie został oceniony w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

TECVAYLI ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci otrzymujący produkt TECVAYLI są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby unikali prowadzenia pojazdów i obsługiwania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn podczas i przez 48 godzin po zakończeniu schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych (tabela 1 i tabela 2) (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym nasileniu były: hipogammaglobulinemia, neutropenia, zespół uwalniania cytokin, zakażenie górnych dróg oddechowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, niedokrwistość, kaszel, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia,

małopłytkowość, zapalenie płuc, COVID-19, limfopenia, gorączka, ból, nudności, ból głowy oraz hipokaliemia.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 65% pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI, w tym zapalenie płuc (22%), COVID-19 (14%), zespół uwalniania cytokin (11%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7%), posocznicę (6%), gorączkę (3,5%), gorączkę neutropeniczną (3,1%), biegunkę (2,3%) oraz bóle mięśniowo-szkieletowe (2,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano teklistamab; gdy po dokładnej ocenie można uznać, że związek przyczynowy między produktem leczniczym, a zdarzeniem niepożądanym jest co najmniej prawdopodobny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu TECVAYLI oceniono u 739 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w tym u 456 pacjentów z badań MajesTEC-1 i MajesTEC-9, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI podskórnie (*sc*.) w monoterapii, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej odpowiednio 9 (zakres od 0,20 do 41) miesięcy i 13 (zakres od 0,10 do 28) miesięcy, oraz 283 pacjentów z badania MajesTEC-3, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI podskórnie w skojarzeniu z daratumumabem podawanym podskórnie, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 32 (zakres od 0,03 do 43) miesięcy.

Tabela 7 zawiera podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI w badaniach MajesTEC-1, MajesTEC-9 i MajesTEC-3 oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 7 według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem TECVAYLI w badaniach MajesTEC-1, MajesTEC-9 i MajesTEC-3 oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

			N=739	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość (wszystkie stopnie)**	**Każdy stopień (%)**	**Stopień 3. lub 4. (%)**
Zakażenia i zarażenia	Zakażenie górnych dróg oddechowych[1]	Bardzo często	60	9
	Zapalenie płuc[2]		34	24
	COVID-19[3]		31	13
	Zakażenie dróg moczowych[4]		15	4,1
	Posocznica[5]	Często	9	6
	Zapalenie tkanki łącznej		2	1,1
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często	0,1	0,1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zaostrzenie objawów nowotworowych*	Nieznane		
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia	Bardzo często	71	65
	Niedokrwistość[6]		44	23

	Trombocytopenia		34	17
	Limfopenia		26	24
	Leukopenia		19	10
	Gorączka neutropeniczna	Często	4,9	4,6
Zaburzenia układu odpornościowego	Hipogammaglobulinemia[7]	Bardzo często	76	3,8
	Zespół uwalniania cytokin		65	0,4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Bardzo często	20	7
	Zmniejszony apetyt		14	0,7
	Hipofosfatemia	Często	9	2,4
	Hiponatremia		7	2
	Hiperkaliemia		3,5	0,8
	Hiperamylazemia		3,2	0,9
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	21	0,9
	Neuropatia obwodowa[8]		15	0,4
	Encefalopatia[9]	Często	6	0,5
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego		2,7	0,3
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok[10]	Bardzo często	10	1,8
	Nadciśnienie tętnicze[11]		10	4,9
	Niedociśnienie	Często	7	1,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel[12]	Bardzo często	40	0,5
	Duszność[13]		11	2,4
	Niedotlenienie	Często	3,9	1,8
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka[14]	Bardzo często	45	4,2
	Nudności		22	0,4
	Zaparcia		16	0,1
	Wymioty		16	0,5
	Ból brzucha[15]		12	0,5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy[16]	Bardzo często	45	3,4
	Skurcze mięśni	Często	6	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia[17]	Bardzo często	37	0,1
	Zmęczenie[18]		37	3,2
	Gorączka		25	0,7
	Ból[19]		24	0,9
	Obrzęk[20]		12	0,3
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności transaminaz[21]	Bardzo często	16	2,8
	Utrata masy ciała		13	2
	Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	10	2,3
	Wzrost aktywności lipazy		8	1,1

Uwaga: Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE w wersji 5.0, z wyjątkiem ICANS i CRS, które sklasyfikowano zgodnie z konsensusowym systemem klasyfikacji ASTCT (Lee i in. 2019).

[1] Zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują: ostre zapalenie zatok, adenowirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, bakteryjny nieżyt nosa, zapalenie oskrzelików, zapalenie oskrzeli, bakteryjne zapalenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli wywołane przez Haemophilus, wirusowe zapalenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie zatok, opryszczkowe zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła, zakażenie wirusem syncytialnym dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dróg oddechowych, grzybicze zakażenie dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusowe, zapalenie zatok i oskrzeli, zapalenie zatok, bakteryjne zapalenie zatok, zapalenie tchawicy, zapalenie tchawicy i oskrzeli, grzybicze zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowy nieżyt nosa, wirusowe zapalenie zatok oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.

[2] Zapalenie płuc obejmuje: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Candida, zapalenie płuc wywołane przez koronawirusa, zapalenie płuc wywołane przez Enterobacter, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane metapneumowirusem, zapalenie płuc wywołane Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, chlamydialne zapalenie płuc, kryptokokowe zapalenie płuc, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane Escherichia, grzybicze zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Haemophilus, zapalenie płuc wywołane przez wirusa grypy, zapalenie płuc wywołane przez Klebsiella, zapalenie płuc wywołane przez Legionella, zapalenie płuc wywołane przez Moraxella, zapalenie płuc wywołane przez mykoplazmę, wirusowe zapalenie płuc wywołane przez paragrypę, zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki, zapalenie płuc wywołane przez Pseudomonas, wirusowe zapalenie płuc wywołane przez syncytialnego wirusa oddechowego, zapalenie płuc wywołane przez gronkowce, zapalenie płuc wywołane przez paciorkowce, wirusowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc wywołane przez Stenotrophomonas maltophilia.

[3] Termin „COVID-19” obejmuje COVID-19 oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19.

[4] Zakażenie dróg moczowych obejmuje: zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie pęcherza wywołane przez Escherichia, krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie pęcherza wywołane przez Klebsiella, zakażenie dróg moczowych wywołane przez Escherichia, zakażenie dróg moczowo-płciowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez Klebsiella, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropne zapalenie dróg moczowych, kandydoza dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez enterokoki, grzybicze zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie dróg moczowych wywołane przez gronkowce.

[5] Posocznica obejmuje :posocznicę jamy brzusznej, bakteriemię wywołaną przez Acinetobacter, bakteriemię wywołaną przez Bacillus, bakteriemię, posocznicę bakteryjną, bakteriemię wywołaną przez Campylobacter, posocznicę wywołaną przez Campylobacter, bakteriemię wywołaną przez Citrobacter, bakteriemię wywołaną przez Corynebacterium, bakteriemię związaną z implantami, bakteriemię wywołaną przez Enterococcus, posocznicę wywołaną przez Enterococcus, bakteriemię wywołaną przez Escherichia, posocznicę wywołaną przez Escherichia, posocznicę wywołaną przez Haemophilus, posocznicę wywołaną przez Klebsiella, posocznicę meningokokową, posocznicę neutropeniczną, bakteriemię wywołaną przez Pseudomonas, posocznicę wywołaną przez Pseudomonas, posocznicę płucną, posocznicę, wstrząs septyczny, bakteriemię wywołaną przez gronkowce, posocznicę wywołaną przez gronkowce, posocznicę wywołaną przez paciorkowce i posocznicę moczową.

[6] Niedokrwistość obejmuje: niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość leukoerytroblastyczną i niedokrwistość mikrocytarną.

[7] Hipogammaglobulinemia obejmuje pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w postaci hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii, obniżonego stężenia immunoglobulin i/lub pacjentów z laboratoryjnym stężeniem IgG poniżej 400 mg/dl po leczeniu produktem TECVAYLI.

[8] Neuropatia obwodowa obejmuje: dysestezję, hipoestezję, hipoestezję jamy ustnej, nerwoból, neuropatię obwodową, parestezję, parestezję jamy ustnej, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową oraz rwę kulszową.

[9] Encefalopatia obejmuje amnezję, zaburzenia koncentracji, zaburzenia funkcji poznawczych, stan splątania, obniżony poziom świadomości, letarg, zaburzenia pamięci oraz senność.

[10] Krwotok obejmuje: krwotok z odbytu, krwotok spojówkowy, krwawienie z nosa, krwotok do gałki ocznej, krwawienie z powiek, krwiak powiek, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, kał z krwią, krwiak, krwiomocz, krwotok do jamy brzusznej, krwioplucie, krwotok z hemoroidów, hemoroidy, krwotok wątrobowy, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwotok z jamy ustnej, krwotok po zabiegu, krwotok pomenopauzalny, krwotok pęcherzykowy płuc, krwotok z odbytnicy, krwiak podtwardówkowy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwotok do ciała szklistego.

[11] Nadciśnienie obejmuje: podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie pierwotne, nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone średnie ciśnienie tętnicze oraz nadciśnienie skurczowe.

[12] Kaszel obejmuje: kaszel alergiczny, kaszel, kaszel z wydzieliną oraz zespół kaszlu górnych dróg oddechowych.

[13] Duszność obejmuje: ostrą niewydolność oddechową, duszność, duszność wysiłkową oraz niewydolność oddechową.

[14] Biegunka obejmuje: biegunkę bakteryjną, biegunkę oraz biegunkę wirusową.

[15] Ból brzucha obejmuje: dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu oraz ból żołądkowo-jelitowy.

[16] Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje: bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból klatki piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, ból szyi, ból kończyn oraz ból krzyżowy.

[17] Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: świąd w miejscu podania, reakcję w miejscu podania, rumień w miejscu podania, siniak w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, wyprysk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, parestezje w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.

[18] Zmęczenie obejmuje: osłabienie, zmęczenie i złe samopoczucie.

[19] Ból obejmuje: ból pod pachą, ból piersi, ból nowotworowy, ból w klatce piersiowej, ból ucha, ból oka, ból twarzy, ból w boku, ból dziąseł, ból pachwiny, ból krtani, ból w klatce piersiowej o podłożu innym niż sercowe, ból przełyku, ból jamy ustnej, ból gardła, ból, ból szczęki, ból skóry, ból miednicy, ból krocza, ból okołooczodołowy, ból zatok, ból kręgosłupa, ból jąder i ból zęba.

[20] Obrzęk obejmuje: obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołooczodołowy, obrzęk skóry, obrzęk twarzy oraz obrzęk jąder.

[21] Podwyższona aktywność transaminaz obejmuje: podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, hipertransaminazemię oraz podwyższoną aktywność transaminaz.

[*] Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona; N=739), CRS wystąpił u 65% pacjentów po leczeniu produktem TECVAYLI. U dwudziestu siedmiu procent pacjentów wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie CRS. U większości pacjentów CRS wystąpił w fazie stopniowego zwiększania dawki (dawka startowa 1. (37%), dawka startowa 2. (33%) lub początkowa dawka terapeutyczna (21%). Przypadki CRS były stopnia 1. (47%) i stopnia 2. (17%) lub stopnia 3. (0,4%). Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 (zakres: 1 do 9) dni od ostatniej dawki, a mediana czasu trwania CRS wyniosła 2 (zakres: 1 do 22) dni.

Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi związanymi z CRS były: gorączka (65%), niedociśnienie (13%), niedotlenienie (8%), dreszcze (6%), i ból głowy (4%).

W badaniach klinicznych tocilizumab, kortykosteroidy i tocilizumab w skojarzeniu z kortykosteroidami były stosowane w leczeniu CRS, odpowiednio, w 33%, 6% i 3% przypadków CRS.

ICANS
W badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona; N = 739) zespół ICANS odnotowano u 2,7% pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI. Zespół ICANS stopnia 3. lub 4. wystąpił u 0,2% pacjentów. Najczęstszymi objawami klinicznymi zespołu ICANS były: stan splątania (1,2%) oraz dysgrafia (0,8%). ICANS może wystąpić równocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 3 (zakres: 1 do 11) dni od ostatniej dawki.

Zakażenia

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona; N = 739) u pacjentów, którzy otrzymywali produkt TECVAYLI, ciężkie zakażenia wystąpiły u 46% pacjentów, zakażenia 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 49% pacjentów, a zakażenia zakończone zgonem u 7%.

Osoby w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii (MajesTEC-1 i MajesTEC-9) 186 pacjentów miało mniej niż 65 lat, 165 pacjentów miało od 65 do mniej niż 75 lat, a 105 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 65% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 63% pacjentów w wieku od 65 do poniżej 75 lat i 52% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej (MajesTEC-3) 141 pacjentów miało mniej niż 65 lat, 112 pacjentów miało od 65 do mniej niż 75 lat, a 30 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Ciężkie

zdarzenia niepożądane wystąpiły u 63% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 77% u osób w wieku od 65 do poniżej 75 lat oraz 83% u osób w wieku 75 lat lub starszych.

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii i terapii skojarzonej (MajesTEC-1, MajesTEC-9 i MajesTEC-3) zakażenia (stopnia 3. lub 4.) wystąpiły u 42% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 47% u pacjentów w wieku od 65 do poniżej 75 lat oraz 38% u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. Zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 7% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, w porównaniu z 6% u pacjentów w wieku od 65 do poniżej 75 lat oraz 8% u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Maksymalna tolerowana dawka teklistamabu nie została określona. W badaniach klinicznych podawano dawki do 6 mg/kg.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX24.

Mechanizm działania

Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T $CD3^+$ w bliskie sąsiedztwo komórek $BCMA^+$, powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek $BCMA^+$, w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów

komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen.

Efekty farmakodynamiczne

W ciągu pierwszego miesiąca leczenia obserwowano aktywację komórek T, redystrybucję komórek T, zmniejszenie liczby komórek B oraz indukcję cytokin w surowicy.

W ciągu jednego miesiąca leczenia teklistamabem u większości respondentów nastąpiło zmniejszenie rozpuszczalnego BCMA, a większą redukcję rozpuszczalnego BCMA obserwowano u osób z głębszą odpowiedzią na teklistamab.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko lekowi (ang. Anti-drug antibodies, ADA) wykrywano bardzo rzadko. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna

Terapia skojarzona z daratumumabem – badanie MajesTEC-3

Skuteczność terapii produktem TECVAYLI oceniono w skojarzeniu z daratumumabem (Tec-Dara) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą daratumumab, pomalidomid i deksametazon (DPd) lub daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd) u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym szpiczakiem mnogim, w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu (MajesTEC-3). Do badania włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymali od jednej do trzech terapii, w tym inhibitor proteasomu (PI) i lenalidomid. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali tylko jedną terapię, musieli być oporni na lenalidomid. Z badania wykluczono pacjentów, u których choroba była oporna na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38, lub którzy wcześniej otrzymali jakąkolwiek terapię ukierunkowaną na BCMA, a także pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego/opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego lub innymi ciężkimi schorzeniami neurologicznymi. Z badania wykluczono również pacjentów z niską frakcją wyrzutową serca lub pacjentów z rzadszymi postaciami nowotworów komórek plazmatycznych, takimi jak białaczka z komórek plazmatycznych, pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich, makroglobulinemia Waldenströma lub zespół POEMS (polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatia, zaburzenie monoklonalne komórek plazmatycznych, zmiany skórne).

Pacjenci otrzymywali produkt TECVAYLI podskórnie początkowo w dawkach stopniowo zwiększanych, wynoszących 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg, a następnie zgodnie z harmonogramem dawkowania terapeutycznego: w dawce 1,5 mg/kg raz w tygodniu do 8. tygodnia, następnie 3 mg/kg raz na dwa tygodnie do 24. tygodnia, a następnie 3 mg/kg raz na cztery tygodnie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.2). Daratumumab podawano podskórnie w dawce 1800 mg raz w tygodniu od tygodnia 1. do tygodnia 8., a następnie w dawce 1800 mg co dwa tygodnie do tygodnia 24, a potem raz na cztery tygodnie aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.2).

W sumie do badania włączono 587 pacjentów: 291 do grupy Tec-Dara i 296 do grupy kontrolnej (269 do grupy DPd i 27 do grupy DVd). Randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem wyboru badacza (DPd lub DVd), stopnia zaawansowania choroby w momencie badania przesiewowego według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ISS) (I vs II vs III), wcześniejszej ekspozycji na przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (tak vs. nie) oraz liczby wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3). Charakterystyka wyjściowa choroby była podobna w grupie Tec-Dara i w grupie kontrolnej. Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 25 do 88 lat), przy czym 10% pacjentów miało ≥75 lat; 55% stanowiły osoby płci męskiej, 65% - osoby rasy białej, 6% - osoby rasy czarnej lub afroamerykańskiej, a 22% - osoby rasy azjatyckiej. Wskaźnik ISS wynosił 62,5% w stadium I, 29,5% - w stadium II i 8,0% - w stadium III. Cytogenetyczne czynniki wysokiego ryzyka (obecność del(17p),

t(4;14) lub t(14;16)) występowały u 35,9% pacjentów. Ponadto u 14% pacjentów stwierdzono plazmocytomy tkanek miękkich.

Mediana liczby wcześniejszych lini leczenia wyniosła 2 (zakres: od 1 do 3), przy czym 37,8% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię leczenia. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni lenalidomidem, a 99,8% z nich otrzymywało wcześniej inhibitor proteasomu; u 83,6% pacjentów wystąpiła oporność na lenalidomid. Ponadto 5,3% pacjentów otrzymywało wcześniej przeciwciało monoklonalne anty-CD38.
Badanie MajesTEC-3 wykazało statystycznie istotną poprawę w grupie otrzymującej Tec-Dara w porównaniu z grupą kontrolną pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego przeżycia (OS). Wyniki dotyczące skuteczności zostały określone na podstawie oceny przeprowadzonej przez Niezależną Komisję ds. Oceny (ang. Independent Review Committee, IRC) z wykorzystaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG) z 2016 r. (patrz tabela 8, wykres 1 i wykres 2).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MajesTEC-3

	Ramię Tec-Dara (N=291)	**Ramię kontrolne (N=296)**
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)[a]		
Liczba zdarzeń, n (%)	44 (15,1)	187 (63,2)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (NE; NE)	18,10 (14,6; 22,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]; wartość p[c]	0,17 (0,12; 0,23); <0,0001	
Wskaźnik PFS po 24 miesiącach, % (95% CI)	85,2 (80,4; 88,9)	42,2 (36,3; 48,0)
Wskaźnik PFS po 36 miesiącach, % (95% CI)	83,4 (78,2; 87,4)	29,7 (23,6; 36,0)
Odpowiedź pełna lub lepsza (sCR+CR)[a], n (%)	238 (81,8)	95 (32,1)
95% CI (%)	(76,9; 86,0)	(26,8; 37,7)
Iloraz szans (95% CI)[d]; wartość p[e]	9,56 (6,47; 14,14); <0,0001	
Odpowiedź całkowita (sCR+CR+VGPR+PR)[a], n (%)	259 (89,0)	223 (75,3)
95% CI (%)	(84,8; 92,4)	(70,0; 80,1)
Iloraz szans (95% CI)[d]; wartość p[e]	2,65 (1,68; 4,18); <0,0001	
Brak minimalnej choroby resztkowej (MRD)[f,g], n/N (%)	153/262 (58,4)	46/269 (17,1)
95% CI (%)	(52,2; 64,4)	(12,8; 22,1)
Iloraz szans (95% CI)[d]; wartość p[h]	6,78 (4,53; 10,15); <0,0001	
Przeżycie całkowite (OS)[a]		
Liczba zdarzeń, n (%)	46 (15,8)	98 (33,1)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (NE; NE)	NR (41,40; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]; wartość p[c]	0,46 (0,32; 0,65); <0,0001	
Wskaźnik przeżycia 24-miesięcznego, % (95% CI)	86,5 (81,9; 90,0)	76,4 (71,1; 80,9)
Wskaźnik przeżycia 36-miesięcznego, % (95% CI)	83,3 (78,3; 87,2)	65,0 (58,8; 70,5)

CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; NR = nie osiągnięto; sCR= rygorystyczna pełna odpowiedź; CR= pełna odpowiedź; VGPR= bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR= częściowa odpowiedź; MRD = minimalna choroba resztkowa; Grupa kontrolna = DPd lub DVd
Mediana czasu obserwacji = 34,5 miesiący

[a] Na podstawie zbioru danych do analizy zgodnej z zamierzeniami leczenia (intention-to-treat)

[b] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa. W przypadku wszystkich analiz stratyfikowanych stratyfikacja opierała się na stopniu zaawansowania ISS (I vs II lub III) oraz liczbie wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 lub 3), zgodnie z randomizacją

[c] Stratyfikowany test log-rank

[d] Zastosowano estymację Mantela-Haenszela wspólnego ilorazu szans dla tabel stratyfikowanych

[e] Test chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela

[f] Na podstawie zbioru danych do analizy pierwotnej MRD z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS), zdefiniowanego jako wszyscy pacjenci z randomizacją w badaniu z wyjątkiem tych rekrutowanych w Chinach.

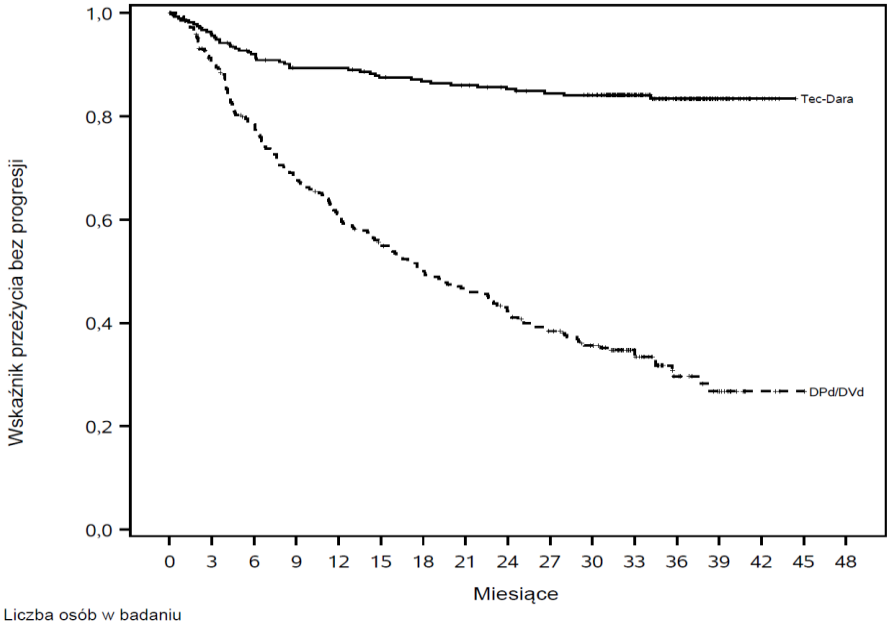
[g] Na podstawie progu 10^{-5} przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ).

[h] Test dokładny Fishera

W badaniu MajesTEC-3 u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (n=15), wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ORR) wyniósł 93,3% (95% CI: 68,1, 99,8).

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: od 0,9 do 25,0 miesięcy) w grupie otrzymującej Tec-Dara i 1,2 miesiąca (zakres: od 0,7 do 6,3 miesiący) w grupie kontrolnej.

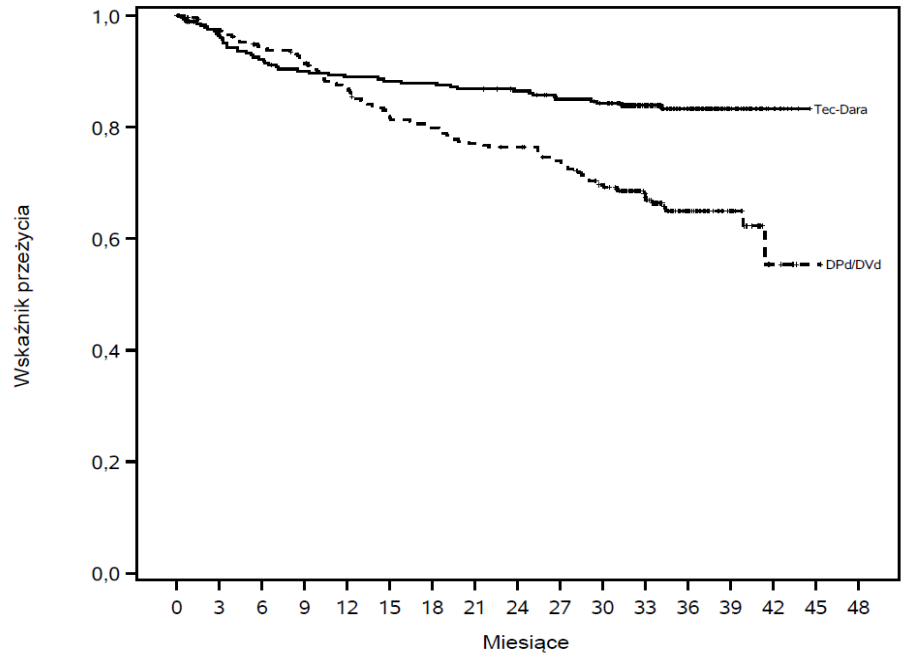
Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu do progresji choroby (PFS) w badaniu MajesTEC-3



Liczba osób w badaniu

Tec-Dara	291	262	249	240	240	233	230	227	222	218	214	142	89	34	9	0	0
DPd/DVd	296	254	218	188	167	149	135	124	112	99	87	52	26	14	3	1	0

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące całkowitego czasu przeżycia w badaniu MajesTEC-3



Liczba osób w badaniu

Tec-Dara	291	272	259	252	249	247	246	243	239	232	227	160	100	40	9	0	0
DPd/DVd	296	285	274	265	250	235	229	221	218	208	190	127	66	33	5	1	0

Monoterapia - MajesTEC-9

Skuteczność monoterapii produktem TECVAYLI w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą pomalidomid, bortezomib i deksametazon (PVd) lub karfilzomib i deksametazon (Kd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim oceniono w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu (MajesTEC-9). Do badania włączono pacjentów, którzy wcześniej przeszli od jednej do trzech terapii, w tym terapię przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i lenalidomidem. Z badania wykluczono pacjentów, którzy wcześniej otrzymali jakąkolwiek terapię ukierunkowaną na BCMA, oraz pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego/opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego lub innymi ciężkimi schorzeniami neurologicznymi. Z badania wykluczono również pacjentów z niską frakcją wyrzutową serca oraz pacjentów z rzadszymi postaciami nowotworów komórek plazmatycznych, takimi jak białaczka komórek plazmatycznych, pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich, makroglobulinemia Waldenströma lub zespół POEMS (polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatia, monoklonalne zaburzenie komórek plazmatycznych, zmiany skórne).

Pacjenci otrzymywali produkt TECVAYLI podawany podskórnie, początkowo w stopniowo zwiększanych dawkach 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg, a następnie zgodnie ze schematem dawkowania: 1,5 mg/kg raz w tygodniu do 8. tygodnia, następnie 3 mg/kg raz na dwa tygodnie do 24. tygodnia, a potem 3 mg/kg raz na cztery tygodnie, aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, mogli przejść na dawkowanie co cztery tygodnie przed 25. tygodniem (patrz punkt 4.2).

Łącznie randomizowano 593 pacjentów: 296 do ramienia TECVAYLI i 297 do ramienia kontrolnego. Randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem stratyfikacji według wyboru badacza (PVd lub Kd), stopnia zaawansowania choroby w momencie kwalifikacji zgodnie z Międzynarodowym Systemem Stopniowania (ISS) (I vs. II/III), oporności na przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (tak vs. nie) oraz liczby wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 lub 3).

Charakterystyka wyjściowa choroby była podobna w grupie otrzymującej produkt TECVAYLI i w grupie kontrolnej. Mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres: od 34 do 86 lat), przy czym 29% pacjentów miało ≥75 lat; 51% stanowili mężczyźni; 65% stanowili biali, 3,4% – czarni lub Afroamerykanie, a 20% – Azjaci. U 49% pacjentów wskaźnik sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0, u 44% wskaźnik ten wynosił 1, a u 7% – 2. Według skali ISS 57% pacjentów znajdowało się w stadium I, 28% w stadium II, a 15% w stadium III. U 35% pacjentów stwierdzono cytogenetyczne czynniki wysokiego ryzyka (obecność del(17p), t(4;14) lub t(14;16)). Ponadto u 20% pacjentów stwierdzono plazmocytomy tkanek miękkich.

Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2 (zakres: od 1 do 3), przy czym 22% pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni lenalidomidem i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38. Ponadto 92% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia, 85% pacjentów wykazało oporność na przeciwciała monoklonalne anty-CD38, a 80% wykazało oporność na lenalidomid.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 17,3 miesiąca w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Ogólna mediana względnej intensywności dawki produktu TECVAYLI wyniosła 98,3%.

W badaniu MajesTEC-9 wykazano statystycznie istotną poprawę w grupie otrzymującej produkt TECVAYLI w porównaniu z grupą kontrolną pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Wyniki dotyczące skuteczności zostały ustalone na podstawie oceny Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) z wykorzystaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG) z 2016 r. (patrz tabela 9 oraz rysunki 3 i 4).

Tabela 9: Wyniki skuteczności w badaniu MajesTEC-9

	Ramię TECVAYLI (N=296)	**Ramię kontrolne (N=297)**
Przeżycie bez progresji (PFS)[a]		
Liczba zdarzeń, n (%)	88 (29,7)	191 (64,3)
Mediana, miesiace (95% CI)	NR (26,35; NE)	8,21 (7,03; 9,36)
Iloraz ryzyka (95% CI)[b] ; wartość -p[c]	0,29 (0,23; 0,38); <0,0001	
12-miesięczne PFS, % (95% CI)	75,4 (70,0; 80,1)	36,7 (30,8; 42,6)
18- miesięczne PFS, % (95% CI)	69,8 (63,7; 75,1)	26,9 (21,1; 33,0)
Pełna odpowiedź lub lepsza (sCR+CR)[a], n (%)	195 (65,9)	50 (16,8)
95% CI (%)	(60,2; 71,3)	(12,8; 21,6)
Iloraz szans (95% CI)[d]; wartość -p[e]	10,42 (6,89; 15,76); <0,0001	
Bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepsza (sCR +CR+VGPR)[a], n (%)	237 (80,1)	108 (36,4)
95% CI (%)	(75,1; 84,5)	(30,9; 42,1)
Iloraz szans (95% CI)[d]	6,98 (4,80; 10,16)	
Przeżycie całkowite (OS)[a]		
Liczba zdarzeń, n (%)	60 (20,3)	88 (29,6)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (NE; NE)	NR (NE; NE)
Iloraz ryzyka (95% CI)[b] ; wartość -p[c]	0,60 (0,43; 0,83); 0,0020	
12- miesięczne przeżycie, % (95% CI)	85,3 (80,6; 88,9)	74,6 (69,1; 79,4)
18- miesięczne przeżycie, % (95% CI)	79,2 (73,5; 83,8)	68,6 (62,4; 74,0)

CI = przedział ufności; NE = nie można oszacować; NR = nie osiągnięto; sCR= rygorystyczna pełna odpowiedź; CR= pełna odpowiedź; VGPR= bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR= częściowa odpowiedź; Grupa kontrolna = PVd lub Kd
Mediana czasu trwania obserwacji = 17,3 miesiąca

[a] Na podstawie zbioru danych do analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem

[b] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa. We wszystkich analizach stratyfikowanych stratyfikację oparto na wyborze badacza (PVd vs Kd), stopniu zaawansowania według skali ISS (I vs. II/III), liczbie wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2/3) oraz oporności na przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (tak vs. nie), zgodnie z randomizacją

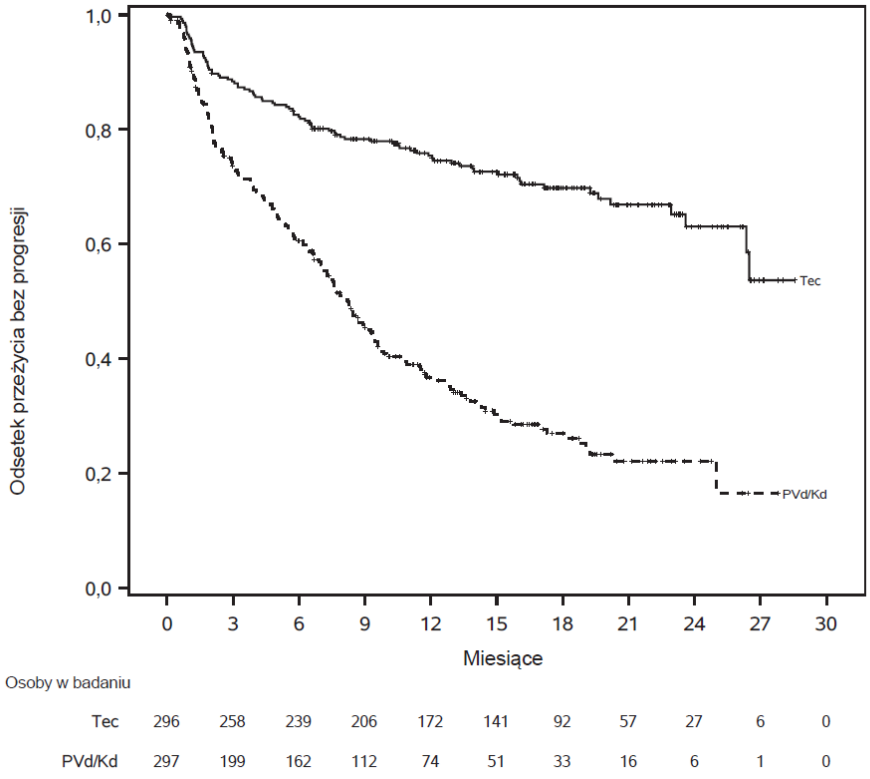
[c] Test log-rank z podziałem na warstwy

[d] Wykorzystano oszacowanie Mantela-Haenszela dla wspólnego ilorazu szans w tabelach stratyfikowanych

[e] Test chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela

W grupie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: od 0,9 do 7,9 miesiąca) w ramieniu TECVAYLI oraz 1,15 miesiąca (zakres: od 0,7 do 11,1 miesiąca) w ramieniu kontrolnym. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie TECVAYLI, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 13,4 miesiąca (95% CI: 10,4; 17,3). Mediana czasu do osiągnięcia VGPR lub lepszej odpowiedzi wyniosła 2,96 miesiąca (zakres: od 1,0 do 17,7 miesiąca) w grupie otrzymującej TECVAYLI oraz 2,46 miesiąca (zakres: od 0,7 do 20,9 miesiąca) w grupie kontrolnej.

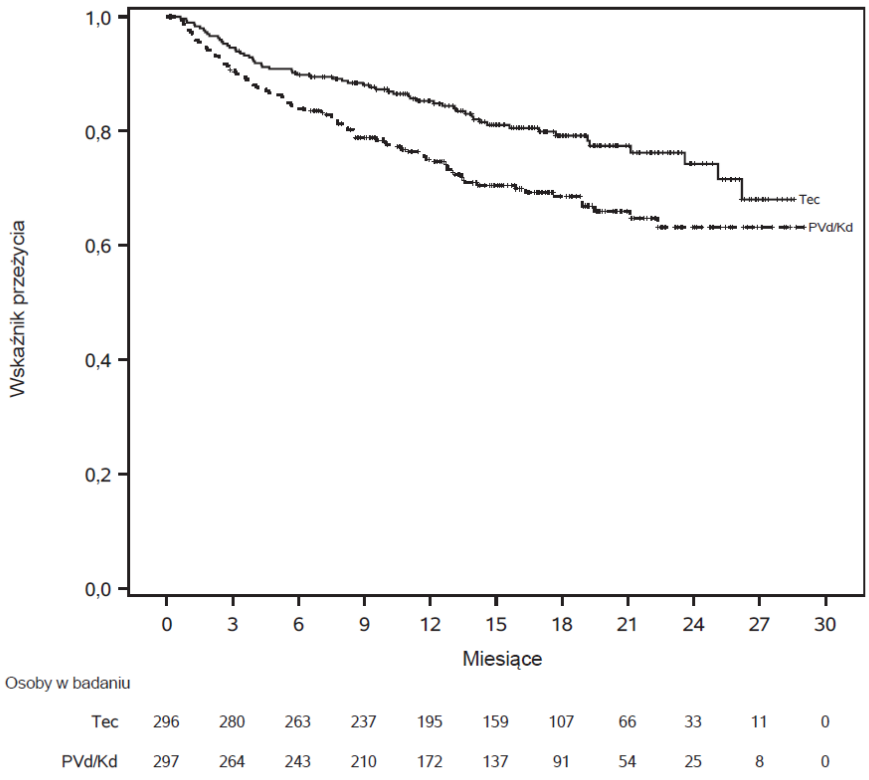
Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera czasu bez progresji choroby (PFS) w badaniu MajesTEC-9



Osoby w badaniu

Tec	296	258	239	206	172	141	92	57	27	6	0
PVd/Kd	297	199	162	112	74	51	33	16	6	1	0

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu MajesTEC-9



Osoby w badaniu

Tec	296	280	263	237	195	159	107	66	33	11	0
PVd/Kd	297	264	243	210	172	137	91	54	25	8	0

Monoterapia - MajesTEC-1

Skuteczność monoterapii produktem TECVAYLI oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 1/2 (MajesTEC-1). Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Z badania wykluczono pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub napad drgawek, a także pacjentów ze wskaźnikiem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥2, białaczką plazmatycznokomórkową, znane aktywne zajęcie OUN lub wykazywane objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego, lub aktywna lub udokumentowana w wywiadzie choroba autoimmunologiczna z wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu 1 i wcześniejszego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Pacjenci otrzymywali dawki startowe 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg produktu TECVAYLI podawane podskórnie, a następnie dawkę terapeutyczną produktu TECVAYLI 1,5 mg/kg, podawaną podskórnie raz w tygodniu, aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania do 1,5 mg/kg podskórnie co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.2). Mediana czasu trwania pomiędzy dawką startową 1, a dawką startową 2 wynosiła 2,9 (zakres: 2-7) dni. Mediana czasu trwania między dawką startową 2, a początkową dawką terapeutyczną wynosiła 3,1 (zakres: 2-9) dni. Pacjenci byli hospitalizowani w celu monitorowania przez co najmniej 48 godzin po podaniu każdej dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI.

Populacja oceniana pod względem skuteczności obejmowała 165 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 (zakres: 33-84) lata, przy czym 15% badanych było w wieku ≥75 lat; 58% stanowili mężczyźni; 81% stanowili pacjenci rasy białej, 13% rasy czarnej, 2% azjatyckiej. W Międzynarodowym Systemie Stopniowania (ISS) w momencie wejścia do badania 52% było w stadium I, 35% w stadium II i 12% w stadium III. Zmiany cytogenetyczne wysokiego ryzyka (obecność del(17p), t(4;14) lub t(14; 16)) występowały u 26% chorych. U siedemnastu procent chorych stwierdzono pozaszpikowe plazmacytomy.

Mediana czasu od pierwszego rozpoznania szpiczaka mnogiego do włączenia do badania wyniosła 6 (zakres: 0,8-22,7) lat. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 5 (zakres: 2-14), przy czym 23% pacjentów otrzymało 3 wcześniejsze terapie. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych, a 4,8% pacjentów otrzymało wcześniejszy przeszczep allogeniczny. Siedemdziesiąt osiem procent pacjentów było potrójnie opornych (opornych na inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38).

Wyniki skuteczności oparto na ogólnym odsetku odpowiedzi, określonym w ocenie Niezależnej Komisji Rewizyjnej (IRC), z zastosowaniem kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 (patrz tabela 10).

Tabela 10: Wyniki skuteczności dla badania MajesTEC-1

	Wszyscy leczeni (N=165)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%) 95% CI (%)	104 (63,0%) (55,2%; 70,4%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	54 (32,7%)
Całkowita odpowiedź (CR)	11 (6,7%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	32 (19,4%)
Odpowiedź częściowa (PR)	7 (4,2%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR) (miesiące)	
Liczba respondentów DOR (Miesiące): Mediana (95% CI)	104 18,4 (14,9; NE)[1]

Czas do pierwszej odpowiedzi (miesiące)	
Liczba respondentów Mediana Zakres	104 1,2 (0,2; 5,5)
Odsetek ujemnego wyniku MRD[2] u wszystkich leczonych pacjentów, n (%) [N=165]	44 (26,7%)
95% CI (%)	(20,1%, 34,1%)
Odsetek ujemnego wyniku MRD[2,3] u pacjentów osiągających CR lub sCR, n (%) [N=65]	30 (46,2%)
95% CI (%)	(33,7%; 59,0%)

[1] NE=nie można oszacować

[2] Odsetek ujemnego wyniku MRD jest definiowany jako odsetek uczestników, którzy uzyskali ujemny wynik MRD (na poziomie 10^{-5}) w dowolnym punkcie czasowym po podaniu dawki początkowej, a przed progresją choroby (PD) lub kolejnym leczeniem przeciw szpiczakowi.

[3] Pod uwagę brane są wyłącznie oceny MRD (próg badania 10^{-5}) w ciągu 3 miesięcy od osiągnięcia CR/sCR do czasu zgonu/progresji/kontynuacji leczenia (wyłącznie).

Wyniki zaktualizowanej analizy skuteczności po medianie obserwacji wynoszącej 30,6 miesięcy wśród pacjentów z odpowiedzią (n=104) wykazały wyższy odsetek pacjentów z CR (7,3%) i sCR (38,8%) w porównaniu z analizą pierwotną. Wskaźniki negatywnych wyników MRD również wzrosły u wszystkich leczonych pacjentów (29,1%) oraz u pacjentów osiągających CR lub sCR (51,3%). Mediana DOR wyniosła 24,0 (17,0, NE) miesiące.

Mediana obserwacji po zmianie schematu wynosiła 12,6 (zakres: od 1,0 do 24,7) miesięcy u pacjentów, którym zmieniono dawkowanie na 1,5 mg/kg podskórnie co dwa tygodnie.

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu TECVAYLI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Teklistamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg w monoterapii.

Charakterystyka farmakokinetyczna teklistamabu była spójna zarówno w przypadku stosowania go w monoterapii jak i w skojarzeniu z daratumumabem.

Wartości C_{max}, C_{trough} i C_{avg} teklistamabu przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Parametry farmakokinetyczne teklistamabu dla zalecanej dawki u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim

	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	C_{avg} (µg/ml)
Pierwsza dawka 1,5 mg/kg	5,84 (58,9%)	5,21 (66,5%)	4,51 (59,4%)
Zakończenie podawania cotygodniowego dawki 1,5 mg/kg[a]	17,2 (56,7%)	15,0 (66,6%)	16,2 (59,2%)
Zakończenie podawania co dwa tygodnie dawki 3,0 mg/kg[b]	27,0 (56,6%)	17,3 (90,3%)	23,3 (64,1%)
Stan stacjonarny przy dawkowaniu 3,0 mg/kg co 4 tygodnie[c]	18,3 (53,4%)	4,89 (164%)	12,2 (68,3%)

C_{avg} = średnie stężenie teclistamabu w surowicy w okresie między dawkami; C_{max} = maksymalne stężenie teklistamabu w surowicy; C_{trough} = stężenie teclistamabu w surowicy przed podaniem kolejnej dawki

[a] ekspozycja dla 7. dawki cotygodniowej.

[b] ekspozycja dla 8. dawki podawanej co dwa tygodnie.

[c] ekspozycja w stanie stacjonarnym dla 5. dawki podawanej co cztery tygodnie.

Uwaga: Dane przedstawiono jako średnią geometryczną (współczynnik zmienności w %).

Wchłanianie

Średnia biodostępność teklistamabu po podaniu podskórnym wynosiła 72%. Mediana (zakres) T_{max} teklistamabu po podaniu pierwszej dawki teklistamabu 1,5 mg/kg w monoterapii wynosiła 139 (19 do 168) godzin.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosiła 5,63 l (29% współczynnik zmienności (CV)).

Wydalanie

Klirens teklistamabu zmniejsza się wraz z upływem czasu. Średnia geometryczna (CV%) klirensu w momencie rozpoczęcia badania oraz w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 0,898 l/dobę (86%) i 0,434 l/dobę (67%). Średni (±SD) końcowy okres półtrwania teklistamabu w stanie stacjonarnym wynosił 26,7 ± 8,8 dnia.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że rozpuszczalny BCMA nie miał wpływu na stężenie teklistamabu w surowicy.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka produktu TECVAYLI u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (24 do 84 lat) i płeć nie miały wpływu na farmakokinetykę teklistamabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek (60 ml/min ≤ szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <90 ml/min) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ml/min ≤ eGFR <60 ml/min) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę teklistamabu. Dostępne są ograniczone dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 1,5 -krotność górnej granicy normy (GGN) i jakikolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita ≤GGN i AspAT >GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę teklistamabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz brak jest danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny potencjału rakotwórczego lub genotoksycznego teklistamabu.

Toksyczność reprodukcyjna i płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu teklistamabu na reprodukcję i rozwój płodu. W 5-cio tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus, nie stwierdzono zauważalnych skutków w męskich i żeńskich narządach rozrodczych przy dawkach do 30 mg/kg/tydzień (równych około 22 razy maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, na podstawie ekspozycji AUC), podawanych dożylnie przez pięć tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian dwuwodny
Kwas octowy lodowaty
Polisorbat 20 (E432)
Sodu octan trójwodny
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po otwarciu fiolki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną po otwarciu fiolki, także gdy jest przechowywany w przygotowanych strzykawkach, przez 8 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i 24 godziny w temperaturze otoczenia (od 15°C do 30°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, i czas przechowywania zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość zbiornika

3 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Wielkość opakowania 1 fiolka.

1,7 ml roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiowym uszczelnieniem z przyciskiem flip-off, zawierającego 153 mg teklistamabu (90 mg/ml).
Wielkość opakowania 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bardzo ważne jest ścisłe przestrzeganie instrukcji przygotowania i podawania przedstawionych w tym punkcie, aby zminimalizować potencjalne błędy w dawkowaniu produktu TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml.

Produkt TECVAYLI należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Nie wolno podawać produktu TECVAYLI dożylnie.

Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4).

Fiolki TECVAYLI 10 mg/ml i TECVAYLI 90 mg/ml są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Fiolki TECVAYLI o różnych stężeniach nie powinny być łączone w celu uzyskania dawki terapeutycznej.

Do przygotowania i podawania produktu TECVAYLI należy stosować technikę aseptyczną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie produktu TECVAYLI

- Należy zweryfikować przepisaną dawkę dla każdego wstrzyknięcia produktu TECVAYLI. Aby zminimalizować błędy, do przygotowania wstrzyknięcia TECVAYLI należy użyć poniższych tabel.
    - Należy skorzystać z tabeli 12, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki startowej 1 z zastosowaniem fiolki TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 12: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (10 mg/ml) dla dawki startowej 1. (0,06 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=3 ml)
Dawka startowa 1. (0,06 mg/kg)	35-39,9	2,2	0,22	1
	40-44,9	2,5	0,25	1
	45-49,9	2,8	0,28	1
	50-59,9	3,3	0,33	1
	60-69,9	3,9	0,39	1
	70-79,9	4,5	0,45	1
	80-89,9	5,1	0,51	1
	90-99,9	5,7	0,57	1
	100-109,9	6,3	0,63	1
	110-119,9	6,9	0,69	1
	120-129,9	7,5	0,75	1
	130-139,9	8,1	0,81	1
	140-149,9	8,7	0,87	1
	150-160	9,3	0,93	1

- Należy skorzystać z tabeli 13, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki startowej 2. z zastosowaniem fiolki TECVAYLI 10 mg/ml.

Tabela 13: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (10 mg/ml) dla dawki startowej 2 (0,3 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=3 ml)
Dawka startowa 2. (0,3 mg/kg)	35-39,9	11	1,1	1
	40-44,9	13	1,3	1
	45-49,9	14	1,4	1
	50-59,9	16	1,6	1
	60-69,9	19	1,9	1
	70-79,9	22	2,2	1
	80-89,9	25	2,5	1
	90-99,9	28	2,8	1
	100-109,9	31	3,1	2
	110-119,9	34	3,4	2
	120-129,9	37	3,7	2
	130-139,9	40	4,0	2
	140-149,9	43	4,3	2
	150-160	47	4,7	2

- Należy skorzystać z tabeli 14, aby określić dawkę całkowitą, wstrzykiwaną objętość i liczbę wymaganych fiolek, w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki terapeutycznej 1,5 mg/kg z zastosowaniem fiolki TECVAYLI 90 mg/ml.

Tabela 14: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (90 mg/ml) dla dawki terapeutycznej (1,5 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1,7 ml)
Dawka terapeutyczna (1,5 mg/kg)	35-39,9	56	0,62	1
	40-44,9	64	0,71	1
	45-49,9	71	0,79	1
	50-59,9	83	0,92	1
	60-69,9	99	1,1	1
	70-79,9	108	1,2	1
	80-89,9	126	1,4	1
	90-99,9	144	1,6	1
	100-109,9	153	1,7	1
	110-119,9	171	1,9	2
	120-129,9	189	2,1	2
	130-139,9	198	2,2	2
	140-149,9	216	2,4	2
	150-160	234	2,6	2

- Należy skorzystać z tabeli 15, aby określić całkowitą dawkę, objętość wstrzyknięcia oraz liczbę wymaganych fiolek w oparciu o rzeczywistą masę ciała pacjenta dla dawki terapeutycznej wynoszącej 3 mg/kg przy użyciu fiolki zawierającej 90 mg/ml produktu TECVAYLI.

Tabela 15: Wstrzykiwane objętości produktu TECVAYLI (90 mg/ml) dla dawki terapeutycznej (3 mg/kg)

	Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Wstrzykiwana objętość (ml)	Liczba fiolek (1 fiolka=1,7 ml)
Dawka terapeutyczna (3 mg/kg)	35-39,9	108	1,2	1
	40-44,9	126	1,4	1
	45-49,9	144	1,6	1
	50-59,9	162	1,8	2
	60-69,9	198	2,2	2
	70-79,9	225	2,5	2
	80-89,9	252	2,8	2
	90-99,9	288	3,2	2
	100-109,9	315	3,5	3
	110-119,9	342	3,8	3
	120-129,9	378	4,2	3
	130-139,9	405	4,5	3
	140-149,9	432	4,8	3
	150-160	468	5,2	4

- Wyjąć odpowiednią fiolkę produktu TECVAYLI z lodówki (2°C-8°C) i pozostawić do uzyskania temperatury otoczenia (15°C-30°C), w zależności od potrzeb, przez co najmniej 15 minut. Nie ogrzewać produktu TECVAYLI w żaden inny sposób.
- Po osiągnięciu temperatury otoczenia, delikatnie wirować fiolką przez około 10 sekund w celu wymieszania. Nie wstrząsać.
- Pobrać wymaganą objętość do wstrzyknięcia produktu TECVAYLI z fiolki (fiolek) do odpowiednio dużej strzykawki za pomocą igły transferowej.
  - Każda objętość do wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 2,0 ml. Dawki wymagające więcej niż 2,0 ml rozdzielić równo na wiele strzykawek.

- Produkt TECVAYLI jest kompatybilny z igłami do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej oraz materiałem strzykawek z polipropylenu i poliwęglanu.
- Zastąpić igłę transferową odpowiednio dobraną wielkością igły do wstrzykiwań.
- Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy produkt TECVAYLI nie zawiera cząstek stałych i nie jest przebarwiony. Nie stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony lub mętny, lub obecne są w nim obce cząstki.
    - TECVAYLI, roztwór do wstrzykiwań, jest bezbarwny do jasnożółtego.

Podawanie produktu TECVAYLI

- Wstrzyknąć wymaganą objętość produktu TECVAYLI w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TECVAYLI można wstrzykiwać w tkankę podskórną w innych miejscach (np. udo).
- Jeśli wymagane są wielokrotne wstrzyknięcia (zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej), miejsca wstrzyknięcia produktu TECVAYLI powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.
- Nie wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub miejsca, w których skóra jest czerwona, zasiniona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml)
EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.10.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu